

二、嗎啡的分離

公元一八〇三年 Sertürner 首先從鴉片分離出其有效成份—嗎啡，此為從天然植物抽取有效成份，並證明代表原植物主要效能的首要發現。到一九五二年，Gates 與 Tschudi 完成了嗎啡的人工合成。由於嗎啡優良的止痛效果，雖然具有麻醉性，即成癮性 (Addiction)，但是仍然在醫療上佔著極重要的地位。近年來由於有機化學的蓬勃發展，在人工合成方面也製造出許多種重要的嗎啡衍生物或代替品如 Meperidine, Methadone, Pentazocine (舒賜康) 等，很可惜的是優良的止痛效能與主要的副作用—成癮性仍然不能完全分開。所有的人工合成品必須具備嗎啡一樣的基本化學構造—N-methyl-r-phenyl piperidine nucleus，總稱為麻醉性鎮痛藥。在醫療的應用上受到特殊的麻醉藥管理法制的控制，以防止此類藥品的濫用。

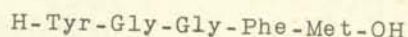
一、先從鴉片談起

公元前四千元，古代 Sumerian 就有有關罌粟的記載，到了 1500 B. C.，Ebers Papyrus 就有含鴉片的醫療處方。到了公元一五二一年，Paracelsus 的鴉片酊，才正式傳入歐洲。古代中國醫藥把鴉片拿來治療下痢 (Dysentery)，一直到十七世紀中葉，英、葡、荷人把鴉片大量輸入中國造成中國經濟上及社會上的苦難。鴉片的毒害引起人們普遍的認識。林則徐的禁煙引發了歷時三年的鴉片戰爭，戰敗的結果使清朝在一八四二年被迫訂下南京條約，割讓香港，並開放五處鴉片通商口岸。

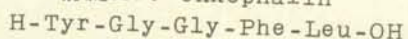
三、嗎啡之基本研究及MLF(morphine-like factor)腦啡之發現

嗎啡之止痛作用可能係由於其與中樞神經系統中之嗎啡接受體結合而產生。但是詳細的作用機構尚不清楚。近年來，歐美等國家由於麻醉藥品的泛濫已經造成相當嚴重的社會問題。所以世界各國均致力於麻醉藥品的基本研究，特別是有關成癮性的研究，相當熱門。有關痛的生理作用，特別是在中樞對於痛的接受、傳導、識別、反應等詳細情形，仍然不太明白。一九七三年，Collier與Goldstein正式提出生物體內可能有調節痛的類似嗎啡的物質存在—MLF腦啡，為了證明MLF腦啡的存在，瑞典Uppsala大學醫用藥理部門的Terenius and Wahlström在一九七四年，從腦中粹取出來，接著在一九七五年在人的腦脊髓液以及牛的腦下垂體(Bovine pituitary gland)中分別利用嗎啡的受器接合檢定法(Receptor binding assay)以及豚鼠迴腸(Guinea-pig ileum)，小鼠輸精管(Mice vas deferens)等離體器官所作的生物檢定(Bioassay)，證明MLF的存在，而且發現在三叉神經痛(Trigeminal neuralgia)的病人腦啡在腦脊髓液的含量較低。一九七五年，在蘇格蘭Aberdeen大學的Hughes等人也從豬腦中分離出MLF，並測定其分子量約在1,000~1,200 dalton之間。進一步分離出兩種肽勝(Peptides)，命名為“Enkephalins”，其胺基酸的排

列如下：



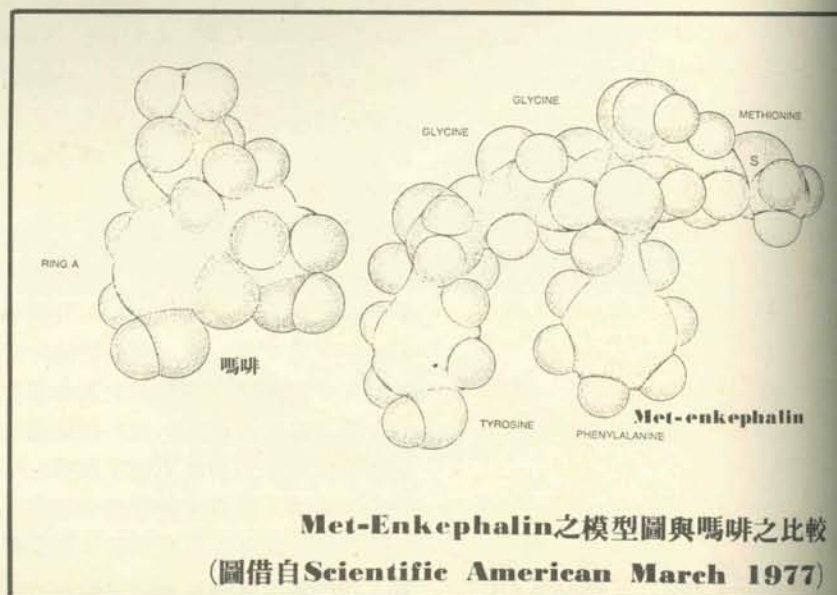
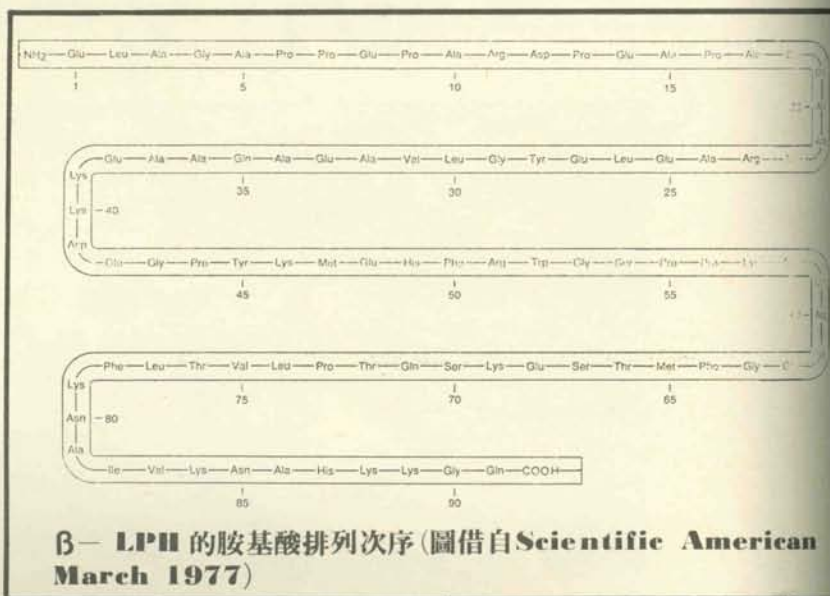
稱為Met-enkephalin



稱為Leu-enkephalin

在同年，美國Standford大學藥理

學科的Goldstein同時發現在粗煉ACTH(Crude ACTH)中也有MLF的活性，但在人工合成的ACTH或 α -MSH則無，經過分離粗煉ACTH(Crude ACTH)的結果也證明所含有的MLF其分子量也在175



左右，從此以後其他的學者如 Pasternak, Synder (一九七五)，Simantov (一九七六) 等人均證實 Hughes 等人的發現。

一九七六年，李卓皓博士等人從駱駝腦下垂體 (Camel pituitary gland) 分離出 β -endorphin 並決定其胺基酸的排列為含有卅一個胺基酸的肽鏈 (peptide)。並于同年完成人工合成，利用受器接合檢定法 (Receptor binding assays) 與豚鼠迴腸生物檢定 (Guinea-pig ileum bioassay) 也證明 β -endorphin 具有類似嗎啡的性質。李博士等人又在他早期發現的 β -LPH (β -Lipotropic hormone) 中，其本身為含有九十一個胺基酸的肽鏈，其胺基酸的排列在第六十一至六十五與 Met-enkephalin 一樣而在第六十一至九十一則為 β -endorphin 的構造。從一九七六到一九七七年，在舊金山加州大學 (U.C.S.F.) 藥理學科羅浩等人與李卓皓在動物實驗的結果顯示，enkephalin 在腦室內 (Intracerebral injection) 注射時只有微弱的鎮痛作用，持續時間很短而且靜脈注射無效。 β -endorphin 在腦室內注射時，其鎮痛作用約為嗎啡的十八至三十三倍強，靜脈注射時約為嗎啡的三至四倍強。 β -LPH 本身僅及 β -endorphin 之八十分之一。因此李博士提出 β -LPH 可能是生物體這些似鴉片肽鏈 (Opiate-like peptides) 的前身 (Pro-hormone)。

β -endorphin 是惟一靜脈注射有效的內生性 M L F (Endogenous M L F)。羅、李等人發現 β

-endorphin 連續直接噴到大花鼠 (Rat) 的導水管周灰質區 (Periaqueductal gray region) 時會使 Rat 產生耐性 (Tolerance) 和依賴性 (Dependence)，在小鼠 (Mice)， β -endorphin 能抑制其對嗎啡斷癮時之飛跳反應 (Jumping response)*。 β -endorphin 也能使大花鼠變成立體姿勢緊張狀態 (Catatonia)，能使貓產生行為的改變 (Behavior changes)，對小鼠能增加交配的次數等等。

由於 β -endorphin 為人體自己製造的一種 Hormone，其人體實驗的許可很快經過 F. D. A 美國聯邦食品與藥物局的批准。由本院藥理學科與舊金山加州大學 (U.C.S.F.) 藥理學科羅浩教授合作，由李卓皓博士贈送 70mg β -endorphin，在台北市煙毒勒戒所的支持下，也初步完成了 β -endorphin 對海洛因成癮患者的影響。結果顯示 β -endorphin (80 μ g/Kg) 能夠有效地控制海洛因患者的禁斷症狀。並且從以後數日的觀察中，四名接受 β -endorphin 單一靜脈注射的患者，其禁斷症狀的改善雖然打哈欠、流涕、流淚仍然存在，但是較嚴重者如腹瀉、坐立不安、嘔吐、肌肉痙攣等症狀則受到明顯的抑制。而在另外四個接受生理食鹽水當作控制組的患者，其禁斷症狀仍然相當嚴重。以 β -endorphin 80 μ g/kg 靜脈注射於受試海洛因患者中，尚無不良副作用之發現，僅在一個長期斷癮患者 (Post-addict) 接受雙盲試驗 (Double-blind trial) 時，患者自覺頭暈，無類似嗎啡的欣快感，有輕微的思

睡、口乾、四肢並有溫暖與奇特的感覺，並有輕微的腹痛，所有的感覺持續二十分鐘左右即消失，稍後在洛杉磯加州大學 (UCLA) Catlin 等人也在 Methadone 成癮患者完成類似的實驗。因此 β -endorphin 在戒嗎啡類麻醉藥毒癮可能具有實用上的價值。

其他 β -endorphin 的人體實驗結果顯示： β -endorphin 4~9 mg 靜脈注射可使癌症患者止痛，以少量 85 γ /kg (0.85 mg) 靜脈注射時有抗利尿作用，而且持續約 4~12 小時。在精神科方面，發現在精神分裂症 (Schizophrenia) 的病人體內有較高的 β -endorphin。在統計上，女性及在緊張 (Stress) 當中，體內也含有較高的 β -endorphin。

在 M L F 腦啡的人工合成方面最近也有相當的進展，有關 Enkephalin 的化學結構與活性之關係 (SAR, Structure and activity relationship) 正在積極進行，有人報告已經合成成長效而且可能口服也有效的 Enkephalin derivatives，由於這些合成品非體內天然的荷爾蒙，因此需要完整的動物實驗才能進入人體實驗。總而言之，M L F 腦啡中不論是 Enkephalins 或 β -endorphin 可能在中樞神經系統方面，具有重大的生理意義，而且在實用上可能發展出另一系列深具醫療價值的藥品。世界各國均密切期待有關這一方面的進展。

* 飛跳反應乃是斷癮之老鼠會奮不顧身由桌上飛跳至地面之現象

REFERENCES

- (1) LI CH, CHUNG D: Isolation and structure of an untrikontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc Nat Acad Sci* 73; 1145-1148, 1976.
- LI CH, LEMAIRE S, YAMASHIRO D, DONEEN BA: The synthesis and opiate activity of β -endorphine. *Biochem Biophys Res Commun* 71; 19-24, 1976.
- (2) LI CH, YAMASHIRO D, TSENG LF, LOH HH: Synthesis and analgesic activity of human β -endorphine. *J Med Chem* 20; 325-328, 1977.
- (3) LI CH, CHUNG D, DONEEN BA: Isolation, characterization and opiate activity of β -endorphine from human pituitary glands. *Biochem Biophys Res Commun* 72; 1542-1547, 1976.
- (4) BLOOM F, SEGAL D, LING N, GUILLEMIN R: Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science* 194; 630-632, 1976.
- (5) MEGLIO M, HOSOBUCHI Y, LOH HH, ADAMS JE, LI CH: β -endorphin: behavioral and analgesic activity in cats. *Proc Nat Acad Sci* 74; 774-776, 1977.
- (6) WEI E, LOH HH: Physical dependence on opiate-like peptides. *Science* 193; 1262-1263, 1976.
- (7) TSENG LF, LOH HH, LI CH: β -endorphin: cross tolerance to and cross physical dependence on morphine. *Proc Nat Acad Sci* 73; 4187-4189, 1976.
- (8) LOH HH, TSENG LF, WEI E, LI CH: β -endorphin is a potent analgesic agent. *Proc Nat Acad Sci* 73; 2895-2898, 1976.
- (9) QUOCK CP, CHENG J, CHAN SC, WAY EL: The abstinence syndrome in long-term high-dosage narcotic. *Br J Addict* 63; 261-270, 1968.
- (10) KOLB L, HIMMELBACH CK: Clinical studies of drug addiction, physical dependence, withdrawal and recovery. *Am J Psychol* 94; 759, 1938.
- (11) HUGHES J, SMITH T, MORGAN B, FOTHERGILL L: Purification and properties of enkephalin - the possible endogenous ligand for the morphine receptor. *Life Sci* 16; 1753-1758, 1975.
- TERENIUS L, WAHLSTROM A: Morphine-like ligand for opiate receptors in human brain. *Life Sci* 16; 1759-1764, 1975.
- PASTERNAK GW, GOODMAN R, SUDER SH: An endogenous morphinelike factor in mammalian brain. *Life Sci* 16; 1765-1769, 1975.
- TESCHEMACHER H, OPHEIM KE, COX BM, GOLDSTEIN A: A peptidelike substance from pituitary that acts like morphine, 1. isolation. *Life Sci* 16; 1771-1776, 1975.
- COX BM, OPHEIM KE, TESCHEMACHER H, GOLDSTEIN A: A peptidelike substance from pituitary that acts like morphine, 2. purification and properties. *Life Sci* 16; 1777-1782, 1975.
- (12) SU CY, LIN SH, WANG YT, LI CH, HUNG CH, LIN BC: Effects of β -endorphin on narcotic abstinence syndrome in man. *JFMA* 77; 133-142, 1978.